Utilização de plasma convalescente para tratamento de COVID-19

Abril/2020

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: utilização de plasma convalescente para tratamento de COVID-19.

1. ANÁLISE

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), que apresenta amplo espectro clínico, com manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas[1]. O vírus possui alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória – entre 5% e 10% dos casos. Sua letalidade varia conforme a faixa etária[2].

Até o momento não há vacina ou tratamento antiviral específico para tratar a COVID-19. O tratamento atual é sintomático, visando ao alívio dos sintomas. Em casos mais graves, há a necessidade de incluir cuidados de suporte para as complicações ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) para manutenção das funções de órgãos vitais [3,4]. Um tratamento em investigação que está sendo explorado para a COVID-19 é o uso de plasma convalescente coletado de indivíduos que se recuperaram da doença. Isso porque é possível que ele contenha anticorpos para SARS-CoV-2 possa ser eficaz contra a infecção[5].

2.1 Evidências

O plasma convalescente tem sido utilizado como último recurso para melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes com SRAG, cuja condição continuava a agravar-se apesar das condutas de suporte realizadas. Estudos mostraram menor tempo de internação e menor mortalidade em pacientes tratados com plasma convalescente em relação aos não tratados[6,7,8].

---

[1] Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A look into the Ecology of this Emerging Disease. Adv Anim Vet Sci. 2020;8:234–7.

[2] Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE [Internet]. Versão 3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, organizadores. Brasília; 2019. 33 p. Available at: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200320_ProtocoloManejo_ver03.pdf

[3] CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acesso em: 7 abr. 2020.

[4] LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Bioscience Trends, v. 14, n. 1, p. 69–71, 16 mar. 2020.

5 Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(4):1545-1548. https://doi.org/10.1172/JCI138003.

6 Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 583–91.

7 Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 676–78.

8 Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 44–46.

Trata-se da terapia de anticorpos passivos, que envolve a administração de anticorpos contra um determinado agente a um indivíduo suscetível com a finalidade de prevenir ou tratar uma doença infecciosa devida a esse agente, fornecendo imunidade imediata a pessoas suscetíveis. Uma meta-análise de oito estudos sobre o uso de soros convalescentes que envolveu 1703 pacientes durante a pandemia do vírus influenza H1N1 de 1918 sugeriu que houve menor mortalidade entre aqueles que receberam soro[9]. A terapia passiva de anticorpos foi utilizada em surtos anteriores com outros coronavírus, como o SARS-CoV-1 de 2003, mostrando que esses soros convalescentes contêm anticorpos neutralizantes para o vírus[10]. Mais recentemente, o soro convalescente foi usado na pandemia do vírus influenza H1N1 de 2009-2010, para tratar indivíduos com infecção grave. Os indivíduos tratados com soro tiveram redução da carga viral respiratória, das respostas séricas a citocinas e da mortalidade[11].

Um princípio geral da terapia passiva com anticorpos é que esta seria mais eficaz quando usada na profilaxia do que no tratamento de doenças. Quando usado para terapia, o anticorpo é mais eficaz quando administrado logo após o início dos sintomas. O motivo da variação temporal da eficácia não é bem conhecido, mas pode refletir que o anticorpo passivo funciona neutralizando o inóculo inicial, o que provavelmente é muito menor que o da doença estabelecida. Outra explicação seria a de que o anticorpo funciona modificando a resposta inflamatória, que também é mais facilmente alcançada durante a resposta imune inicial. Dessa forma, quando utilizado terapeuticamente, o soro convalescente seria administrado àqueles com doença clínica, em um esforço para reduzir seus sintomas e mortalidade[12,13].

Nesse sentido, uma revisão sistemática de 32 estudos que avaliou a eficácia do plasma convalescente e da imunoglobulina hiperimune no tratamento de infecções respiratórias agudas graves de etiologia viral identificou que houve redução da mortalidade, especialmente quando o plasma convalescente foi administrado logo após o início dos sintomas[14].

Em relação à segurança, os riscos da administração passiva de soros convalescentes envolvem riscos conhecidos e teóricos. Os riscos conhecidos são aqueles associados à transferência de substâncias sanguíneas, que incluem infecção por outro agente infeccioso e reações a constituintes séricos, incluindo reações imunológicas. Esse risco é minimizado pelas

---

[9] Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599–609.

[10] Zhang JS, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147–150.

[11] Hung IF, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447–456.

[12] Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1387–1398.

[13] Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003;24(9):474–478.

[14] Mair-Jenkins J et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. The Journal of Infectious Diseases® 2015;211:80–90.

técnicas atualmente utilizadas em bancos de sangue que permitem a identificação prévia de agentes infecciosos conhecidos ou do risco de desencadear reações transfusionais. No entanto, para indivíduos com doença pulmonar, a infusão plasmática de soro convalescente apresenta risco de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão[15]. O risco teórico da administração passiva de soros convalescentes envolve o fenômeno de aumento da infecção dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement of disease* - ADE), que pode acarretar aprimoramento da doença na presença de certos anticorpos[16].

As evidências disponíveis sobre a utilização do plasma convalescente para terapia de pacientes com COVID-19 correspondem a estudos observacionais com pequeno número de pacientes realizados na China. Um estudo avaliou cinco pacientes que apresentaram pneumonia grave com progressão rápida diagnosticados com a COVID-19, que estavam respirando por meio de aparelhos. Todos apresentaram melhora após receberem a transfusão de plasma com um anticorpo específico neutralizado do Sars-Cov-2. Dos cinco pacientes, três receberam alta hospitalar (tempo de permanência de 53, 51 e 55 dias) e dois estavam em condição estável aos 37 dias após a transfusão[17]. Outro estudo avaliou o tratamento com plasma convalescente em quatro pacientes críticos com infecção por SARS-CoV-2, e todos eles, incluindo uma paciente gestante, recuperaram-se da infecção[18]. Um terceiro estudo identificado avaliou dez pacientes graves com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR. Os pacientes receberam transfusão de 200mL de plasma convalescente provenientes de doadores recentemente recuperados com títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1:640. O tempo médio desde o início da doença até a transfusão foi de 16,5 dias. Houve melhora significativa dos sintomas clínicos, além do aumento da saturação da oxi-hemoglobina em 3 dias. A carga viral foi indetectável após a transfusão em sete pacientes com viremia prévia. Não foram observados efeitos adversos graves[19]. Além desses estudos, há relatos de que o soro convalescente foi usado para terapia de pacientes com COVID-19 na China durante o surto atual, sugerindo sua eficácia e segurança, no entanto, não há estudo científico publicado[20].

Os estudos apresentados avaliaram resultados da administração de plasma convalescente em um grupo de pacientes com COVID-19, porém, não houve comparação com os resultados de um grupo controle de pacientes que não receberam a intervenção. Portanto, não é possível determinar o verdadeiro efeito clínico dessa intervenção ou avaliar se os pacientes poderiam ter se recuperado sem essa terapia. Além disso, os pacientes podem ter

---

15 Gajic O, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):886–891.
16 Wan Y, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19.
17 Shen C et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With Covid-19 With Convalescent Plasma. Preliminary Communication. March 27, 2020. JAMA. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983
18 Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, Chen Q, Zhang L, Zhong Q, Zhang X, Zou Y, Zhang S. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARSCoV-2 infection, CHEST (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039.
19 Duan K et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID- 19 patients: a pilot study. Disponível em: medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145. Acesso em: 08/04/2020.
20 China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.

recebido outras terapias (incluindo agentes antivirais e esteróides), impossibilitando avaliar a contribuição específica do plasma convalescente no curso ou nos resultados clínicos[21]. Portanto, apesar de haver evidências favoráveis à utilização do plasma convalescente de pacientes que se recuperaram de outras infecções virais, é necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar a segurança e eficácia da transfusão de plasma convalescente em pacientes infectados com SARS-CoV-2[22].

2.2 Procedimento

Para implantar a administração de soro convalescente para COVID-19, as seguintes condições devem ser atendidas: (1) disponibilidade de uma população de doadores que tenha se recuperado da doença e possa doar soro convalescente; (2) instalações de bancos de sangue para processar as doações de soro; (3) disponibilidade de ensaios, incluindo ensaios sorológicos, para detectar SARS-CoV-2 em ensaios séricos e virológicos para medir a neutralização viral; (4) suporte laboratorial de virologia para realizar esses ensaios; (5) profilaxia e protocolos terapêuticos, que deveriam idealmente incluir ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de qualquer intervenção e medir as respostas imunes; e (6) conformidade regulatória, incluindo a aprovação do conselho de revisão institucional, que pode variar a depender da localização[23].

No Brasil, a coleta e transfusão de plasma de convalescentes para uso experimental no tratamento de pacientes com COVID-19 foram regulamentadas por meio da Nota Técnica Nº 21/2020, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Ministério da Saúde, publicada em 08 de abril de 2020, e que contempla orientações para serviços de hemoterapia sobre os procedimentos de coleta, processamento, armazenamento, transporte e transfusão de plasma convalescente[24].

Nos Estados Unidos, as recomendações para preparação e transfusão de plasma convalescente para COVID-19 foram publicadas pela Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (*International Society of Blood Transfusion* - ISBT)[25]. Na Espanha, o Comitê Científico de Segurança de Transfusão (*Comité Científico para la Seguridad Transfusional* - CCST), vinculado ao Ministério da Saúde e Política Social, elaborou recomendações para obtenção de plasma de doadores convalescentes de COVID-19[26].

---

21 Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. JAMA Published online March 27, 2020 doi:10.1001/jama.2020.4940

22 Chen et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27.

23 Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(4):1545-1548. https://doi.org/10.1172/JCI138003.

24 Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA e Ministério da Saúde. Nota Técnica 21/2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Conjunta+MS+Anvisa+Orientacoes+Plasma+convalescente+COVID+19.pdf/aed6438d-8e44-4611-add9-82be10652b2f . Acesso em: 08/04/2020.

25 Epstein J, Burnouf T. ISBT Working Party on Global Blood Safety. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. Disponível em: https://ipfa.nl/wp-content/uploads/2020/03/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final-1.pdf . Acesso em: 08/04/2020.

26 Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). Ministerio de Sanidad y Política Social. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de covid-19. Versión 1.0 – 26 marzo de 2020. Disponível em:

2. PERSPECTIVAS RELACIONADAS À REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

No Brasil, o consórcio dos hospitais Albert Einstein, Sírio-Libanês e Universidade de São Paulo recebeu autorização da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) para o início do estudo “Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-COV2” (CAAE: 30259220.4.0000.0071) com 30 participantes[27].

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Nota Técnica 19/2020, de 03 de abril de 2020, que dispõe sobre aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente para tratamento da Covid-19, informou que os estudos clínicos com o plasma convalescente para COVID-19 não são passíveis de registro na Agência e devem seguir as regras do sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e do Conselho Federal de Medicina (CFM)[28].

No Brasil, os hemocomponentes (produtos oriundos do sangue total ou do plasma, obtidos por meio de processamento físico) são considerados como produtos biológicos que devem ter sua eficácia clínica e segurança comprovada, além da qualidade garantida pela adoção dos requerimentos de Boas Práticas no Ciclo do Sangue. O plasma convalescente para Covid-19 obtido a partir de um doador, sem processamento químico ou físico-químico, é considerado um hemocomponente, ou seja, um produto biológico não passível de registro, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC N° 34, de 11 de junho de 2014[29].

A Agência ressalta que as transfusões de plasma são geralmente seguras e bem toleradas pela maioria dos pacientes, desde que seguidos os requisitos técnicos e sanitários para produção e uso dos hemocomponentes. Porém, ao se considerar que esses procedimentos transfusionais podem causar reações alérgicas e outros eventos adversos, apreende-se que é necessário suporte médico especializado, preferencialmente por hemoterapeutas ou hematologistas, às equipes envolvidas com o manejo dos pacientes, bem como o treinamento das equipes para a prevenção, detecção e manejo de reações transfusionais decorrentes do uso do plasma convalescente. Foi destacado que os pesquisadores ou equipes médicas responsáveis pelo uso de plasma convalescente como procedimento experimental devem atuar conjuntamente com os serviços de hemoterapia para obtenção de plasma convalescente e seguir, rigorosamente, os critérios técnicos aplicáveis para doação, testes laboratoriais, processamento, armazenamento, transfusão de sangue e manejo de eventos adversos, conforme definido pelas normas da ANVISA e do Ministério da Saúde (MS), além de outras orientações específicas do MS para Covid-19[20].

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o tratamento experimental contra a Covid-19 usando plasma de pacientes que já se recuperaram da doença

---

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf . Acesso em: 08/04/2020.

27 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa Conep. Boletim Ética em Pesquisa. Edição Especial Coronavírus (COVID-19). Relatório Semanal 06. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default . Acesso em: 13/04/2020.

28 Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Nota Técnica Nº 19/2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+Anvisa+Uso+Plasma+Convalescente+COVID+19.pdf/2d0db2be-482a-47e3-91c4-0b835e86eabb . Acesso em: 06/04/2020.

29 BRASIL. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue, 2014.

provocada pelo novo coronavírus. De acordo com a agência, embora o tratamento seja promissor, o plasma convalescente ainda não demonstrou ser eficaz no COVID-19. Portanto, é importante determinar a sua eficácia e segurança antes da administração rotineira de plasma convalescente em pacientes com COVID-19[30]. No país, um dos centros que desenvolverá o estudo é a Universidade Johns Hopkins[31]. A AABB *Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide* (anteriormente conhecida como Associação Americana de Bancos de Sangue), que atua em estreita colaboração com o FDA, elaborou um protocolo para coleta de plasma convalescente para COVID-19 que aborda a elegibilidade de doadores, processamento e rotulagem das amostras, além de aspectos relacionados à segurança do produto e distribuição[32]. Além disso, a AABB disponibilizou um site como recurso de comunicação com os doadores interessados, com orientações pertinentes sobre a terapia de plasma convalescente, em linguagem acessível para o público geral, além de informações para as equipes médicas dos hospitais, hemocentros e serviços de transfusão[33].

Na França, o ensaio clínico randomizado denominado Coviplasm testará a eficácia da transfusão plasmática em pacientes convalescentes com Covid-19 no tratamento da doença. Trata-se de ensaio clínico promovido pela Associação de Hospitais Públicos de Paris (AP-HP) com o apoio do Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa Médica (Inserm) e do Instituto Francês de Sangue (EFS)[34]. Foram identificados outros ensaios clínicos com o mesmo propósito em realização na Espanha, Itália e México [35,36,37]. Os resultados de estudos clínicos são necessários para determinar se o plasma convalescente poderá reduzir a duração da doença e a morbidade, assim como evitar a morte associada ao COVID-19.

---

30 US. Food and Drugs Administration (FDA). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Disponível em: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma . Acesso em: 08/04/2020.

31 Johns Hopkins University. COVID-19 Information. Key resources, internal messages, and frequent updates for the Johns Hopkins University community. Disponível em: https://hub.jhu.edu/2020/03/13/covid-19-antibody-sera-arturo-casadevall/. Acesso em: 06/04/2020.

32 AABB Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. COVID-19 Convalescent Plasma Collection: Donor Eligibility, Processing, Labeling, and Distribution. Disponível em: http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf. Acesso em: 08/04/2020.

33 AABB Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. COVIDPlasma.org . Disponível em: https://covidplasma.org/ . Acesso em: 08/04/2020.

34 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale INSERM. Coviplasm : tester l'efficacité de la transfusion de plasma de patients convalescents du Covid-19 dans le traitement de la maladie. Disponível em: https://presse.inserm.fr/demarrage-de-lessai-clinique-coviplasm-visant-a-tester-lefficacite-de-la-transfusion-de-plasma-de-patients-convalescents-du-covid-19-dans-le-traitement-de-la-maladie/38984/ . Acesso em: 07/04/2020.

35 ConPlas-19 Protocol Synopsis, by *ConPlas-19 Steering Committee*, under CC BY-NC 4.0 Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Multi-center, Randomized, Clinical Trial of Convalescent Plasma Therapy Versus Standard of Care for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients (Protocol).

36 Perotti C et al. Hyperimmune Plasma for Critical Patients With COVID-19 (COV19-PLASMA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04321421. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04321421

37 Cardona-Huerta S. Safety in Convalescent Plasma Transfusion to COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333355. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333355.

3. CONCLUSÕES

As evidências mostraram benefício na utilização do plasma convalescente de pacientes que se recuperaram de infecções virais. Embora o procedimento seja considerado seguro, exige o cumprimento de uma série de protocolos técnicos e regulatórios para mitigar possíveis riscos de contaminação ou de reações transfusionais. Sendo assim, faz-se necessário suporte de médicos especializados e treinamento das equipes para a prevenção, detecção e manejo de reações transfusionais decorrentes do uso do plasma convalescente. Destaca-se que os procedimentos devem ser realizados conjuntamente com os serviços de hemoterapia para obtenção de plasma convalescente e seguir rigorosamente os critérios técnicos aplicáveis para doação, testes laboratoriais, processamento, armazenamento, transfusão de sangue e manejo de eventos adversos, conforme definido pelas normas da ANVISA e do Ministério da Saúde.

As evidências disponíveis especificamente para avaliação do plasma convalescente em pacientes infectados com SARS-CoV-2, embora apresentem resultados promissores, consistem de estudos não controlados, com tamanho de amostra limitado. Dessa forma, os resultados atualmente disponíveis são insuficientes para a comprovação definitiva sobre a eficácia potencial do tratamento. Para tanto, é fundamental a avaliação mais aprofundada na forma de ensaios clínicos randomizados, tais como os que estão sendo iniciados em diversos países, incluindo o Brasil.

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS
COVID-19